

⑩ 日本国特許庁 (J P)

⑪ 特許出願公告

⑫ 特 許 公 報 (B 2)

昭60-56684

⑬ Int. Cl.⁴
A 61 K 9/00識別記号
A B L庁内整理番号
6742-4C

⑭ 公告 昭和60年(1985)12月11日

発明の数 1 (全7頁)

⑮ 発明の名称 点眼剤

審 判 昭56-1776

⑯ 特 願 昭52-133216

⑰ 公 開 昭54-67021

⑱ 出 願 昭52(1977)11月7日

⑲ 昭54(1979)5月30日

⑳ 発 明 者 上 下 卓 三 高槻市富田町6丁目12の28

㉑ 発 明 者 上 下 和 彦 高槻市富田町6丁目12の27

㉒ 出 願 人 東興薬品工業株式会社 大阪市大淀区本庄西2丁目12番23号

㉓ 代 理 人 弁理士 青山 森 外2名

審判の合議体 審判長 萩原 益雄 審判官 大里 一幸 審判官 吉村 康男

㉔ 参考文献 特開 昭47-20329 (J P, A)

1

① 特許請求の範囲

1 カルボキシビニルポリマー水溶液に、水溶性塩基性物質および点眼用医薬品が混和せられ、 pH が6~8であり、20℃において1000センチポイズないし100000センチポイズの粘度を有するゲル状製剤であることを特徴とする点眼剤。

2 塩化ナトリウムが添加されてなることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の点眼剤。

3 カルボキシビニルポリマー水溶液が、カルボキシビニルポリマー0.05~5.0重量%を含有する水溶液である特許請求の範囲第1項または第2項記載の点眼剤。

発明の詳細な説明

この発明は新規な点眼剤およびその製造法に関するものである。

従来、点眼剤は点眼液または眼軟膏製剤が製用されてきた。点眼液は、通例その基剤が精製水であり、点眼したとき角膜に展着し難く、また涙液によつて稀釈せられ、睑から脱落する量が多く、点眼液中の薬剤を十分に眼瞼内に保留せしめ、または体内に吸収せしめることは困難であつた。また、眼軟膏はその基剤がワセリンまたはこれに流動パラフィン、精製ラノリンなどを加えたもので、親水性がないために涙液によつて眼瞼外に排除される傾向があり、角膜および眼粘膜に充分附着せず、従つて、眼軟膏中の医薬品が充分に放出されず、患部に到達し吸収される量が少ないとい

2

う欠点があつた。また、眼軟膏は、塗布後眼瞼が油性基剤によるべとつき等により不愉快である欠点があつた。

本発明者はこれらの欠点を改善し、点眼用医薬品が眼粘膜、角膜等から充分に吸収せられ、優れた薬効を奏する点眼剤を得るべく鋭意研究した結果、カルボキシビニルポリマーを使用し、特定の粘度を有する製剤とすることによつて極めて優れた効果が得られることを見出し、本発明を完成した。即ち、本発明はカルボキシビニルポリマー水溶液、またはこれに水溶性塩基性物質を加えて得たゲル状基剤、あるいはこれに点眼用医薬品を添加して得たゲル状点眼剤に塩化ナトリウムまたはその水溶液を添加して均密に混和し、 pH が6~8であり、20℃において1000センチポイズないし100000センチポイズの粘度を有するゲル状点眼剤を得ることを特徴とする点眼剤の製造法およびその点眼剤を要旨とするものである。

本発明に使用されるカルボキシビニルポリマーは、アクリル酸を主成分として重合せしめて得られる親水性ポリマーであり、例えば米国グッドリッチ・ケミカル社からカーボポール934、同940、同941等の名称で市販されているものを使用することができる。

カルボキシビニルポリマーは遊離のカルボキシ基を有し、その水溶液は酸性を呈する。これを塩基で中和すると粘潤なゲルとなる。本発明におい

(2)

特公 昭 60-56684

3

4

てカルボキシビニルポリマーを中和する水溶性塩基性物質としては、例えば下記の有機アミン類が好適である。メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン等のアルキルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン等のジアルキルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン等のトリアルキルアミン、メタノールアミン、エタノールアミン、プロパノールアミン等のアルカノールアミン、ジメタノールアミン、ジエタノールアミン、ジプロパノールアミン、ジブタノールアミン等のジアルカノールアミン、トリメタノールアミン、トリエタノールアミン、トリプロパノールアミン、トリブタノールアミン等のトリアルカノールアミンおよびトリメチロールアミノメタン。また、アンモニア、水酸化アルカリの水溶液等の無機塩基も使用することができる。使用する水溶性塩基性物質の種類に関係なく、カルボキシビニルポリマーを中和した時、殆ど同じ粘度のゲルが得られる。

カルボキシビニルポリマーの水溶性塩基性物質による中和は、一般にゲル状製剤が中性付近、即ち、 pH 6~8 になるように調整するのが好適であるが、添加される医薬品に応じて、その安定性の最も好ましい液性とするのがよい。従つて、本発明におけるゲル状製剤の pH は 6~8 の範囲内に調整せられる。

本発明において、点眼用医薬品は水溶性であつても水に不溶であつても、何れも使用することができる。水に不溶の医薬品を使用した場合には、得られるゲル状製剤が白濁するが、製剤中で沈降することはなく、投与に支障はない。但し、製剤を透明にし、或いは体内吸収を促進せしめるために溶解補助剤を使用するか、或いは予め点眼用医薬品を水溶性有機溶剤に溶解して製剤化してもよい。かかる水溶性有機溶剤としては、プロピレングリコール、分子量 300~400 のポリエチレングリコール等が挙げられ、就中、プロピレングリコールが最も汎用性があつて好適である。また、水溶性塩基性物質を溶媒を兼ねて使用してもよい。また、溶解補助剤としてはポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンセチ

ルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレンベヘニルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルエーテル等の非イオン性界面活性剤、並びにベンジルアルコール等を例示することができる。

本発明に使用される点眼用医薬品は、製剤中、即ち水性媒体中で安定であり、非イオン性のものが好ましい。本発明のゲル状製剤に使用される好適な点眼用医薬品としては、例えば、プレドニゾン、コージゾン、ハイロドコージゾン、酸イドロコージゾン、メチルプレドニゾン、コージゾンアセテート、コージゾンカプロエート、デキサメタゾン、ベータメタゾン、ベータメタゾンパレエート、ベータメタゾンベンゾエート、デキサメタゾンアセテート、デキサメタゾンパレエート、フルメタゾン、フルオシノロンアセトナイド、フルオシノニド、フルメタゾン、プレドニゾンアセテート、メチルプレドニゾンアセテート、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトナイドなどの副腎皮質ホルモンおよびそれらの誘導体、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、クロールテトラサイクリン、ペニシリンなどの抗生物質、ビタミン B_6 、ビタミン B_{12} 、ビタミン B_{12} 、ビタミン A 、ビタミン E 、ビタミン D などのビタミン剤、その他ホウ酸、アクリノール、アズレン、フラビンアデニンジヌクレオチド、アラントイン、グルタチオン、サルファ剤など、種々の点眼用医薬品を挙げることができる。

本発明の方法は、カルボキシビニルポリマーの水溶液に点眼用医薬品を溶解または分散せしめ、攪拌しながら水溶性塩基性物質を加えて均密に混和し、 pH を 6~8 に調整することによつて、あるいは、カルボキシビニルポリマー水溶液に水溶性塩基性物質を混合攪拌してゲルとなし、これに点眼用医薬品を加えてゲル状製剤とするものであり、得られるゲル状製剤の粘度は 20°C で 1000 ないし 100000 センチポイズである。ゲルの粘度が 1000 センチポイズ以下では、従来の水性点眼剤の如く、流動性が強く、点眼後、そのまま、または涙液によつて体外に流出するおそれがあるので好ましくない。100000 センチポイズ以上は角膜が固すぎ、かつ眼粘膜接点においてゲルの崩解が不充分

(3)

特公 昭 60-56684

5

6

で点眼用医薬品のゲルからの放出並びに眼粘膜への吸着、体内への吸収が困難となる。

本発明においてゲル状製剤の粘度の範囲は、1000センチポイズから100000センチポイズまで広範な範囲が含まれるが、約1000~10000センチポイズの比較的粘度の低い製剤は流動性に富むので、直接眼球の粘着上に滴下せしめることができる。一方約10000~100000センチポイズの粘度を有する比較的粘度の高い製剤は流動性が少なく、ペースト状を呈するので、軟膏状の稠度を有し、これは従来の眼軟膏と同様に眼瞼に塗布することによって薬効を奏せしめることができる。

本発明の点眼剤を適用した場合、涙液によってゲル製剤が崩解して液化し、粘膜および角膜によく吸着される。粘度の高いゲル製剤においても、塗布後急激に粘度が低下して液化する。従ってゲル製剤中の点眼用医薬品は、眼粘膜および角膜に密着し吸収される。従来の点眼液は涙液によって、押流されることが多いが、本発明の点眼剤は、ゲルが崩解して点眼用医薬品が眼粘膜等に吸着されるので、涙液によってそのまゝ押流されることがないので充分な薬効を奏することができる。また従来の眼軟膏はワセリン、ラノリンその他の親油性基剤を使用しているので眼粘膜に密着せず、涙液によって押流される傾向が強く、点眼用医薬品の吸収が不充分であり、また眼瞼がべとついて不愉快である。これに反し、本発明の点眼剤は粘度が高くても涙液によって極めて容易に液化し、眼粘膜によく密着する。また親油性の基剤を使用しないので、患者に不快感を与えることがない。ゲル製剤の粘度が低いと点眼用医薬品の眼粘膜への密着および吸収は早いが、粘度が上昇するにつれてゲルの崩解に時間を要し、点眼用医薬品の吸収が緩慢となり、従って薬効が持続性となる。従って迅速に眼粘膜へ密着せしめて薬効を奏せしめようとする場合には、比較的低い粘度のゲル製剤が好ましく、長時間に亘り薬効を維持せしめるような場合には比較的高い粘度のゲル製剤が好適である。粘度は添加される薬剤によって多少影響されるが、主としてカルボキシビニルポリマーの濃度によって左右される。所定の粘度のゲル状製剤を得るために、カルボキシビニルポリマーは0.05~5.0重量%を含有する水溶液とされる。添加する点眼用医薬品によって粘度が低下する場

合には、予め、カルボキシビニルポリマーの含有量の多い水溶液を用いることによつて所定の粘度を有するゲルとすることができる。

本発明の点眼剤を適用したとき、その粘度が急激に低下してゲルが崩解するのは、涙液中に存在する塩化ナトリウムによるものと思われる。本発明者は、本発明の点眼剤に塩化ナトリウムまたはその水溶液を少量添加すると、点眼剤の粘度が急激に低下して液化することを見出した。この点に鑑み、更に研究を重ねた結果、本発明の点眼剤に少量の塩化ナトリウムを添加して製造した点眼剤は、眼粘膜に適用したときゲルの崩解が遅延されることを見出した。即ち、塩化ナトリウムを添加した点眼剤は持続性の薬効を期待する点眼剤として好適である。この場合、カルボキシビニルポリマーの含量を多くして塩化ナトリウム添加による粘度低下を防止することが好ましい。

本発明の点眼剤は使用する点眼用医薬品によって異なるが、例えばステロイド類または抗生物質を使用した場合には角膜炎、鞏膜炎、眼瞼縁炎、江彩毛様体炎等の各種炎症の治療に顕著な効果を奏し、その他、眼精疲労（つかれ目）、結膜充血（ち目、赤目）、眼病予防（水泳のあと、ほこりや汗が目に入ったとき）、紫外線その他の光線による眼炎（雪目）、涙のう炎（なみだ目）、眼瞼びらん（たぐれ目）、細菌性結膜炎、涙液補充等に広く利用される。

以下、本発明の実施例を示す。尚、粘度は東京計器株式会社製のC型粘度計によって20℃において測定した値である。

実施例 1

カルボキシビニルポリマー（カーボボール940）1gを滅菌精製水99gに溶解し、カルボキシビニルポリマー1%水溶液を得る。

上記カルボキシビニルポリマー1%水溶液7.5gに滅菌精製水90.5gを加えてよく攪拌しながら、これに水酸化ナトリウム2gを滅菌精製水98gに溶解した溶液1.5gを徐々に加え、攪拌を継続すると溶液はゲル状となる。これにクロラムフェニコール粉末0.5gを加えて激しく攪拌してクロラムフェニコールが均一に分散したゲル製剤を得る。クロラムフェニコール含有量0.5%、pH7.0、粘度2000センチポイズ。

実施例 2

(4)

特公 昭 60-56684

7

8

カルボキシビニルポリマー 4 %水溶液 20g に滅菌精製水 74.8g を混合して攪拌しながら、これに水酸化ナトリウム 10%、水溶液 3.2g を加えてよく攪拌し、粘稠なゲル状とする。これにクロラムフェニコール粉末 2g を加えて激しく攪拌してゲル製剤を得る。クロラムフェニコール含有量 2 %、pH 6.95、粘度 40,000 センチポイズ。

実施例 3

水溶性アズレン（カミツレ花有効成分）0.02g を滅菌精製水 87.98g に溶解した水溶液中に、カルボキシビニルポリマー 1 %、水溶液 10g を加え、攪拌しながら、これに水酸化ナトリウム 2 %水溶液 2.0g を加えてゲル製剤を得る。pH 7.00、粘度 4000 センチポイズ。

実施例 4

滅菌精製水 82.7g にアクリノール 0.05g を水浴上で加温して溶解し、冷却後これにカルボキシビニルポリマー 1 %水溶液 14.3g を加えて攪拌し、つぎに水酸化ナトリウム 2 %水溶液 2.86g を加え、よく攪拌してゲル状製剤を得る。pH 6.50、粘度 3000 センチポイズ。

実施例 5

滅菌精製水 80.84g にホウ酸 2g を水浴上で加温して溶解し、冷却後、これにカルボキシビニルポリマー 1 %水溶液 14.3g を加えて攪拌し、つぎに水酸化ナトリウム 2 %水溶液 2.86g を加え、よく攪拌してゲル製剤を得る。pH 6.50、粘度 3000 センチポイズ。

実施例 6

プロピレングリコール 20g を水浴上で約 70°C に加温し、これにリボフラビン醣酸エステル 0.05g を加えて溶解した後冷却する。これに滅菌精製水 67.09g およびカルボキシビニルポリマー 1 %水溶液 10g を加え激しく攪拌しながら水酸化ナトリウム 2 %水溶液 2.86g を加えてゲル製剤を得る。pH 8.00、粘度 5000 センチポイズ。

実施例 7

プロピレングリコール 20g を水浴上で約 70°C に加温し、これにリボフラビン醣酸エステル 0.1g を溶解する。冷却後、これに滅菌精製水 50.9g およびカルボキシビニルポリマー 4 %水溶液 25g を加えて攪拌し、更に水酸化ナトリウム 10%水溶液 4g を加えて攪拌し、ゲル製剤を得る。pH 6.99、粘度 50000 センチポイズ。

実施例 8

プロピレングリコール 25g を水浴上で約 90°C に加温し、これにプレドニゾン 0.5g を加えて溶解し、つぎに滅菌精製水 60.1g およびカルボキシビニルポリマー 1 %水溶液 12g を混和し、攪拌しながら更に水酸化ナトリウム 2 %水溶液 2.4g を加えてゲル製剤を得る。pH 7.10、粘度 2200 センチポイズ。

実施例 9

プロピレングリコール 20g を水浴上で約 90°C まで加温し、これにプレドニゾン 0.5g を加えて溶解し、これに滅菌精製水 50.5g、およびカルボキシビニルポリマー 4 %水溶液 25g を加えて激しく攪拌する。つぎに、これに水酸化ナトリウム 10 %水溶液 4g を加えてよく攪拌しゲル製剤を得る。pH 6.80、粘度 43000 センチポイズ。

実施例 10

プロピレングリコール 25g を水浴上で約 90°C に加温し、これにハイドロコチゾン 0.5g を加えて溶解し、つぎに滅菌精製水 60.1g およびカルボキシビニルポリマー 1 %水溶液 12g を加えて攪拌し、更に水酸化ナトリウム 2 %水溶液 2.4g を加えて攪拌し、ゲル製剤を得る。pH 7.10、粘度 2200 センチポイズ。

実施例 11

プロピレングリコール 20g を水浴上で約 90°C に加温し、これにハイドロコチゾン 0.5g を加えて溶解し、つぎに滅菌精製水 50.5g およびカルボキシビニルポリマー 4 %水溶液 25g を加えて攪拌し、更に水酸化ナトリウム 10%水溶液 4g を加えて攪拌してゲル製剤を得る。pH 6.80 粘度 42000 センチポイズ。

実施例 12

プロピレングリコール 25g を水浴上で約 90°C に加温し、これにデキサメタゾン 0.1g を溶解し、つぎに滅菌精製水 60.5g およびカルボキシビニルポリマー 1 %水溶液 12g を加えて攪拌し、つぎに水酸化ナトリウム 2 %水溶液 2.4g を加えてよく攪拌してゲル製剤を得る。pH 7.05、粘度 2200 センチポイズ。

実施例 13

アラントイン 0.1g を、滅菌精製水 76.7g に加温しながら溶解し、これにカルボキシビニルポリマー 4 %水溶液 20g を加えて攪拌し、更にこれに

(5)

特公 昭 60-56684

9

10

水酸化ナトリウム10%水溶液3.2gを加えて攪拌し、ゲル製剤を得る。pH6.95、粘度40000センチポイズ。

実施例 14

アラントイン0.1gを、滅菌精製水90.9gに加温しながら溶解し、これにカルボキシビニルポリマー1%水溶液7.5gを加えて攪拌し、更にこれに水酸化ナトリウム2%水溶液1.5gを加えて攪拌し、ゲル製剤を得る。pH7.00、粘度2000センチポイズ。

実施例 15

プロピレングリコール20gを水浴上で約70℃に加温し、これにフラビンアデニンジヌクレオチド0.5gを加えて溶解し、冷却する。つぎに、これに滅菌精製水67.09gおよびカルボキシビニルポリマー1%水溶液10gを加えて攪拌し、更に攪拌しながら水酸化ナトリウム2%水溶液2.86gを加えてゲル製剤を得る。pH7.00、粘度5000センチポイズ。

実施例 16

プロピレングリコール20gを水浴上で約70℃に加温し、これにフラビンアデニンジヌクレオチド0.1gを加えて溶解する。冷却後、これに滅菌精製水50.9gおよびカルボキシビニルポリマー4%水溶液25gを加えて攪拌し、更に攪拌しながら、これに水酸化ナトリウム10%水溶液4gを加えてゲル製剤を得る。pH6.99、粘度50000センチポイズ。

実施例 17

滅菌精製水64.4gを水浴上で加温しながらこれにホウ酸2gを加えて溶解し、冷却後、カルボキシビニルポリマー4%水溶液12gを加えて攪拌する。これに、攪拌しながら水酸化ナトリウム2%水溶液9.6gを少量ずつ添加し、均一な粘度を有するゲルとする。このゲルのpHは6.90、粘度は30000センチポイズ。

これに攪拌しながら塩化ナトリウム1%水溶液12gを少量ずつ加えると粘度は低下する。均一な粘度になるまで攪拌を継続してゲル製剤を得る。pH7.00、粘度3000センチポイズ。

実施例 18

プロピレングリコール25gを水浴上で約90℃に加温し、これにブレドニソロン0.5gを加えて溶解し、更に滅菌精製水43gおよびカルボキシビニ

ルポリマー4%水溶液11.5gを加えて攪拌する。これに、攪拌しながら水酸化ナトリウム2%水溶液8gを徐々に加えて均一なゲルとする（pH6.90、粘度33000センチポイズ）。

つぎに、これに塩化ナトリウム1%水溶液12gを少量ずつ加えて攪拌し均一なゲル製剤を得る。pH7.00、粘度2200センチポイズ。

実施例 19

滅菌精製水61.7gに、カルボキシビニルポリマー4%水溶液11gを加えて攪拌し、これに水酸化ナトリウム2%水溶液8.8gを少量ずつ加えて攪拌しゲル製剤を得る（pH6.90、粘度29,000センチポイズ）。

上記ゲル製剤を攪拌しながら、これに塩化ナトリウム1%水溶液18gを少量ずつ添加して均一なゲルを得る。塩化ナトリウム水溶液を添加することによってゲルの粘度は著しく低下する。つぎに、これにクロラムフェニコール粉末0.5gを加えて充分に攪拌し、均一なゲル製剤を得る。pH7.00、粘度2000センチポイズ。

実施例 20

滅菌精製水47.28gに水溶性アズレン0.02gを溶解し、これにカルボキシビニルポリマー4%水溶液11gを加えて攪拌し、これに攪拌しながらリエクノールアミン2%水溶液29.7gを少量ずつ加えて攪拌し、均一なゲルとする（pH6.90、粘度28000センチポイズ）。

これに、攪拌しながら塩化ナトリウム1%水溶液12gを少量ずつ加えて均一なゲル製剤を得る。pH7.000、粘度3000センチポイズ。

実施例 21

ビタミンB₁₂0.02gを滅菌精製水90.98gに溶解し、これにカルボキシビニルポリマー1%水溶液7.5gを加えて攪拌した後、水酸化ナトリウム2%水溶液1.5gを徐々に加えて攪拌し均一なゲル製剤を得る。pH7.00、粘度2000センチポイズ。

実施例 22

ビタミンB₁₂0.02gを滅菌精製水89.28gに溶解し、これにカルボキシビニルポリマー4%水溶液7.5gを加えて攪拌した後、水酸化ナトリウム10%水溶液3.2gを少量ずつ加えて攪拌し、均一なゲル製剤を得る。pH7.00、粘度40000センチポイズ。

実施例 23

(6)

特公 昭 60-56684

11

アラントイン0.1gを滅菌精製水87.3gに加温しながら溶解し、これにカルボキシビニルポリマー1%水溶液7.5gを加えて攪拌し、更に、トリエタノールアミン2%水溶液5.1gを徐々に加えて攪拌し、均一なゲル製剤とする、pH7.00、粘度2000センチポイズ。

実施例 24

アラントイン0.1gを滅菌精製水63.5gに加温しながら溶解し、これにカルボキシビニルポリマー4%水溶液20gを加えて攪拌し、更にトリエタノールアミン2%水溶液26.4gを徐々に加えて攪拌し、均一なゲル製剤とする。pH6.95、粘度40000センチポイズ。

実施例 25

プロピレングリコール20gを水浴上で約70℃に加温し、これにフラビンアデニンジヌクレオチド0.05gを加えて溶解する。冷後、これに滅菌精製水66.65gおよびカルボキシビニルポリマー1%水溶液10gを加えて攪拌し、均一な溶液とする。つぎに、これにモノエタノールアミン2%水溶液3.3gを徐々に加えて攪拌して均一なゲル製剤を得る。pH7.00、粘度5000センチポイズ。

実施例 26

プロピレングリコール20gを水浴上で約70℃に加温し、これにフラビンアデニンジヌクレオチド0.1gを加えて溶解する。冷後、これに滅菌精製水21.9gおよびカルボキシビニルポリマー4%水溶液25gを加えて攪拌し均一な溶液とする。つぎに、これにモノエタノールアミン2%水溶液33gを徐々に加えて攪拌して均一なゲル製剤を得る。pH6.99、粘度50000センチポイズ。

実施例 27

滅菌精製水83.23gに水溶性アズレン0.02gを溶解し、これにカルボキシビニルポリマー1%水溶液10gを加えて攪拌し、更にトリエタノールアミン2%水溶液6.75gを徐々に加えて攪拌して均一なゲル製剤を得る。pH7.00、粘度4000センチポイズ。

実施例 28

プロピレングリコール20gを水浴上で約70℃に加温し、これにリボフラビン酸エステル0.05gを加えて溶解し、冷後、これに滅菌精製水66.65gおよびカルボキシビニルポリマー1%水溶液10gを加えて攪拌し、更に、モノエタノールアミン

12

2%水溶液3.3gを徐々に加えて攪拌して均一なゲル製剤を得る。pH8.00、粘度5200センチポイズ。

実施例 29

ビタミンB₁₂0.02gを滅菌精製水62.18gに溶解し、これにカルボキシビニルポリマー4%水溶液11gを加えて攪拌し、更に水酸化ナトリウム2%水溶液8.8gを少量ずつ加えて攪拌し、均一なゲルとする（pH6.90、粘度29000センチポイズ）。

更に攪拌しながら、これに塩化ナトリウム1%水溶液18gを少量ずつ加えて攪拌し、均一なゲル製剤を得る。pH7.00、粘度2000センチポイズ。

実施例 30

滅菌精製水43.2gにアラントイン0.1gを加温しながら溶解し、これにカルボキシビニルポリマー4%水溶液11gを加えて攪拌し、これにトリエタノールアミン2%水溶液29.7gを徐々に加えて攪拌し、均一なゲルとする（pH6.90、粘度28000センチポイズ）。

上記ゲルを攪拌しながら、塩化ナトリウム1%水溶液16gを少量ずつ加えて攪拌し、均一なゲル製剤を得る。pH7.00、粘度2000センチポイズ。

実施例 31

プロピレングリコール20gを水浴上で約70℃に加温し、これにフラビンアデニンジヌクレオチド0.05gを加えて溶解し、冷後、これに滅菌精製水41.95gおよびカルボキシビニルポリマー4%水溶液12gを加えて攪拌し、更に、これにモノエタノールアミン2%水溶液16gを徐々に加えて均一なゲルとする（pH6.80、粘度34000センチポイズ）。

上記のゲルを攪拌しながら、これに塩化ナトリウム1%水溶液10gを徐々に加えて攪拌して均一なゲル製剤を得る。pH7.00、粘度5000センチポイズ。

実施例 32

滅菌精製水83.96gを水浴上で加温してこれにホウ酸2gを加えて溶解し、冷却後、カルボキシビニルポリマー4%水溶液12gを加えて攪拌し、これに攪拌しながら水酸化ナトリウム10%水溶液1.82gを少量ずつ加えて均一なゲルとする。

これに攪拌しながら塩化ナトリウム0.12gを少量ずつ加えると粘度は著しく低下する。均一になるまで攪拌してゲル製剤を得る。pH7.00、粘度3000センチポイズ。

(7)

特公 昭 60-56684

13

14

実施例 33

プロピレングリコール25gを水浴上で約90℃に加温し、これにブレドニゾロン0.5gを溶解し、つぎに滅菌精製水61.28gおよびカルボキシビニルポリマー4%水溶液11.5gを加えて攪拌する。

更に攪拌しながら、これに水酸化ナトリウム10%水溶液1.6gを徐々に加えて均一なゲルとする。つぎに、これに塩化ナトリウム0.12gを少量ずつ加えて攪拌し均一なゲル製剤を得る。pH 7.00、粘度2200センチポイズ。

実施例 34

滅菌精製水86.56gに、カルボキシビニルポリマー4%水溶液11gを混合し、攪拌しながら水酸化ナトリウム10%水溶液1.76gを少量ずつ加えて均一なゲルとする。ついで、これを攪拌しながら塩化ナトリウム0.18gを少量ずつ加えて粘度を低下せしめる。これに、クロラムフェニコール粉末0.5gを加えて十分に攪拌し均一なゲル製剤を得る。pH7.00、粘度2000センチポイズ。

実施例 35

滅菌精製水87.1gに、水溶性アズレン0.02gを溶解し、これにカルボキシビニルポリマー4%水溶液11gを加えて攪拌し、これに水酸化ナトリウム10%水溶液1.76gを少量ずつ加えて攪拌して均一なゲルとする。

さらに、これを攪拌しながら塩化ナトリウム0.12gを少しずつ加えて粘度を低下せしめ、均一なゲル製剤を得る。pH7.00、粘度4000センチポイズ。

実施例 36

滅菌精製水86.46gにアラントインを加温しながら溶解し、これにカルボキシビニルポリマー4%水溶液11gを加え攪拌しながら、これに水酸化ナトリウム10%水溶液1.76gを少量ずつ加え、十分に攪拌して均一なゲルとする。更に攪拌しながら塩化ナトリウム0.18gを少量ずつ加えて粘度を低下せしめ、均一なゲル製剤を得る。pH7.00、粘度2000センチポイズ。

実施例 37

プロピレングリコール20gを水浴上で約70℃に加温し、これにフラビンアデニンヌクレオチド0.06gを溶解し、冷却後、これに滅菌精製水66.06gおよびカルボキシビニルポリマー4%水溶液12gを加え、攪拌しながら水酸化ナトリウム10%水溶液1.8gを少量ずつ加えて均一なゲルとする。つぎに、これに塩化ナトリウム0.09gを少量ずつ加えて十分に攪拌して均一なゲル製剤を得る。pH7.00、粘度5000センチポイズ。

実施例 38

プロピレングリコール25gを水浴上で約90℃まで加温し、これにフルオシノニド0.05gを加えて溶解し、これに滅菌精製水60.55gおよびカルボキシビニルポリマー1%水溶液12gを加えて激しく攪拌する。つぎにこれに水酸化ナトリウム2%水溶液2.4gを加えてよく攪拌し、ゲル製剤を得る。pH6.70、粘度3400センチポイズ。

実施例 39

プロピレングリコール25gを水浴上で約90℃に加温し、これにフルオシノニド0.05gを加えて溶解し、これに滅菌精製水43.45gおよびカルボキシビニルポリマー4%水溶液11.5gを加えて攪拌す。これに、攪拌しながら水酸化ナトリウム2%水溶液8gを徐々に加えて均一なゲルとする (pH 6.92、粘度33000センチポイズ。

つぎにこれに塩化ナトリウム1%水溶液12gを少量ずつ加え攪拌し均一なゲル製剤を得る。pH 6.96、粘度2200センチポイズ。

実施例 40

プロピレングリコール25gを水浴上で約90℃に加温し、これにフルオシノニド0.05gを加えて溶解し、これに滅菌精製水45.95gおよびカルボキシビニルポリマー4%水溶液25gを加えて激しく攪拌する。つぎに、これに水酸化ナトリウム10%水溶液4gを加えてよく攪拌しゲル製剤を得る。pH=6.75、粘度41000センチポイズ。